

19 BUNDESREPUBLIK

DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT

Offenlegungsschrift

10 DE 101 53 078 A 1

51 Int. Cl.⁷:

A 61 K 9/16

A 61 K 9/20

A 61 K 9/48

21 Aktenzeichen: 101 53 078.1

22 Anmeldetag: 30. 10. 2001

43 Offenlegungstag: 22. 5. 2003

DE 101 53 078 A 1

71 Anmelder:

Degussa AG, 40474 Düsseldorf, DE

72 Erfinder:

Hasenzahl, Steffen, Dr., 63477 Maintal, DE; Meyer,
Jürgen, Dr., 63811 Stockstadt, DE; Heym, Jürgen,
63755 Alzenau, DE

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

54 Verwendung von Granulaten auf Basis von pyrogen hergestelltem Siliciumdioxid in pharmazeutischen Zusammensetzungen

57 Es wird die Verwendung von Granulaten auf Basis von pyrogen hergestelltem Siliciumdioxid in pharmazeutischen Zusammensetzungen, die pharmazeutischen Zusammensetzungen selbst sowie ein Adsorbat aus dem Granulat und mindestens einer weiteren Substanz, ausgewählt aus pharmazeutischen Wirk- und Hilfsstoffen, und die Herstellung solcher Adsorbate beschrieben.

DE 101 53 078 A 1

- [0001] Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von Granulaten aus pyrogener Kieselsäure in pharmazeutischen Zusammensetzungen. Die Granulate werden dabei insbesondere als Träger von pharmazeutischen Wirk- und/oder Hilfsstoffen verwendet.
- [0002] Arzneimittelzusammensetzungen enthalten neben dem eigentlichen Wirkstoff eine Reihe von weiteren Bestandteilen, die sogenannten Hilfsstoffe oder Adjuvantien, um den Wirkstoff in geeignete am gewünschten Anwendungsort wirksame Zubereitungen zu überführen. Ein Problem bei vielen Arzneistoffen stellt deren geringe Wasserlöslichkeit dar, die eine schlechte Bioverfügbarkeit und damit oft nur unzureichende Wirksamkeit bedingt. Um seine Löslichkeit zu erhöhen, kann er auf geeigneten Matrices mit hoher Oberfläche adsorbiert werden. Dazu eignen sich beispielsweise pyrogene Kieselsäuren, die sich durch hohe Reinheit und inertes Verhalten gegenüber anderen Wirk- und Hilfsstoffen auszeichnen. Außerdem adsorbieren sie zahlreiche Arzneistoffe reversibel. Pyrogene Kieselsäuren entsprechen den Arzneibuchmonographien für hochdisperses Siliciumdioxid (zum Beispiel Europäisches Arzneibuch Monographie Nr. 437) und können ohne Einschränkungen in pharmazeutischen Produkten verwendet werden.
- [0003] Es ist bekannt, dass beispielsweise durch Aufbringen von Ethinylöstradiol auf pyrogener Kieselsäure dessen Freisetzungsrates wesentlich verbessert werden kann (Schriftenreihe Pigmente Nr. 19, Degussa AG). So gibt das Sorbat von 5,2 mg dieses Wirkstoffes auf 100 mg pyrogener Kieselsäure (AEROSIL 200, Degussa AG) im Kontakt mit Wasser soviel Wirkstoff ab, dass eine übersättigte Lösung entsteht. Eine äquivalente Menge des reinen Wirkstoffes erreicht erst bei mehrtägigem Schütteln das Sättigungsgleichgewicht von 1,1 mg/100 ml.
- [0004] Ein verbessertes Wirkstofffreisetzungsverhalten weisen zahlreiche weitere AEROSIL-200-Sorbate auf, beispielsweise das von Griseofulvin (H. Rupprecht, M. J. Biersack, G. Kindl, Koll.-ZZ. Polym. 252 (1974) 415), Indomethacin, Aspirin, Sulfaethidol, Reserpin, Chloramphenicol, Oxonlinisäure, Probuco und Hydrochlorothiazid (D. C. Monkhouse, J. L. Lach, J. Pharm. Sci., 57 (1968) 2143). Auch Digitoxin-Kieselsäure-Matrizes sind durch eine erhöhte Bioverfügbarkeit im Vergleich zum reinen Wirkstoff charakterisiert (H. Flasch, B. Asmussen, N. Heinz, Arzneim. - Forschung/Drug. Res. 28 (1978) 326).
- [0005] Neben der Verbesserung der Bioverfügbarkeit von schwerlöslichen Arzneistoffen können Trägermaterialien wie pyrogene Kieselsäure auch eingesetzt werden, um Wirkstoffe vor Umwelteinflüssen wie zum Beispiel Luftsauerstoff, Licht oder Feuchtigkeit zu schützen und diese damit zu stabilisieren. So beschreiben A. Y Gore et al. in J. Pharm. Sci. 68 (1979) 197 die Stabilisierung von Acetylsalicylsäure gegen Hydrolyse durch hochdisperse Kieselsäure. Auch eine gezielte oder verzögerte Wirkstofffreisetzung kann durch Adsorption an einen Träger ermöglicht werden.
- [0006] Pyrogene Kieselsäuren wirken jedoch nicht nur als Träger für Wirkstoffe, sondern können außerdem verwendet werden, um flüssige oder pastöse Wirkstoffe in fließfähige Pulver zu überführen. Dabei werden die Wirkstoffe in den Zwischenkornvolumina der pyrogenen Kieselsäure-Aggregate gespeichert. Die so hergestellten Pulver können dann zu den verschiedensten Arzneiformen weiter verarbeitet werden, wie zum Beispiel zu Tabletten, Kapseln, Salben, Cremes oder Zäpfchen (Schriftenreihe Pigmente Nr. 49, Degussa AG).
- [0007] Außerdem kann pyrogene Kieselsäure als Fließhilfsmittel, Zerfallsbeschleuniger, Suspensionsstabilisator und Konsistenzregler bei Tabletten, Kapseln, Zäpfchen, Salben und Aerosolen eingesetzt werden. Weitere Möglichkeiten zur Verwendung pyrogener Kieselsäure als pharmazeutischer Hilfsstoff beschreibt die Technische Information Nr. 1237 "AEROSIL 200 Pharma - A versatile excipient for the pharmaceutical industry", Degussa AG.
- [0008] Allerdings weist die Verwendung von bislang eingesetzten pyrogenen Kieselsäuren in Arzneimittelzubereitungen einige Nachteile auf. So besteht eine erhebliche Staubbelastung bei der Verarbeitung, was eine aufwendige Handhabung erfordert. Weiterhin weist gängige pyrogene Kieselsäure eine relativ geringe Schütt- und Stampfdichte auf und bedingt so hohen Transport und Lagerbedarf. Außerdem verfügen Adsorbate aus pyrogener Kieselsäure und einem Arzneistoff oft über eine nicht ausreichende Fließfähigkeit und ein unbekanntes Wirkstofffreisetzungsverhalten aufgrund einer sehr breiten und von der Verarbeitung abhängigen Korngrößenverteilung.
- [0009] Der Ersatz von pyrogener Kieselsäure durch Fällungskieselsäuren oder Kieselgele ist nur bedingt möglich, da deren Reinheit häufig nicht ausreichend ist. Neben einem höheren Salz- und Wassergehalt kann eine Verkeimung nicht sicher ausgeschlossen werden, da diese Produkte im allgemeinen bei Temperaturen unter 100°C hergestellt werden.
- [0010] Der vorliegenden Erfindung liegt daher die Aufgabe zugrunde, einen Hilfsstoff zur Verwendung in pharmazeutischen Zusammensetzungen bereit zu stellen, der die genannten Nachteile nicht aufweist und außerdem die hohen Anforderungen der pharmazeutischen Industrie bezüglich Reinheit und Produktsicherheit erfüllt.
- [0011] Die Aufgabe wird gelöst durch die Verwendung eines Granulats auf Basis von pyrogen hergestelltem Siliciumdioxid in einer pharmazeutischen Zusammensetzung. Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist auch eine pharmazeutische Zusammensetzung, die ein Granulat auf Basis von pyrogen hergestelltem Siliciumdioxid und mindestens einen pharmazeutischen Wirkstoff enthält. Weiterhin richtet sich die vorliegende Erfindung auf ein Adsorbat aus einem Granulat auf Basis von pyrogen hergestelltem Siliciumdioxid und mindestens einer weiteren Substanz, ausgewählt aus pharmazeutischen Wirk- und Hilfsstoffen, und die Herstellung solcher Adsorbate.
- [0012] Vorzugsweise weist das Granulat auf Basis von pyrogen hergestelltem Siliciumdioxid einen mittleren Korn-durchmesser von 10 bis 120 µm und eine BET-Oberfläche von 40 bis 400 m²/g (Bestimmung nach DIN 66 131 mit Stickstoff) auf.
- [0013] Bevorzugter weist das Siliciumdioxid-Granulat weiterhin die folgenden physikalisch-chemischen Kenndaten auf, die wie in EP PS 0 725 037 beschreiben, bestimmt werden:
 Porenvolumen: 0,5 bis 2,5 ml/g
 Porengrößenverteilung: weniger als 5% des Gesamtporenvolumens haben einen Porendurchmesser kleiner 5 nm, Rest Meso- und Makroporen
 pH-Wert: 3,6 bis 8,5
 Stampfdichte: 220 bis 700 g/l.
- [0014] Ein zur erfindungsgemäßen Verwendung geeignetes Granulat und dessen Herstellung ist beispielsweise in

EP OS 0 727 037 beschreibt

[0015] Vorzugsweise kann das Granulat Meso- und Makroporen aufweisen, wobei das Volumen der Mesoporen 10 bis 80% vom Gesamtvolumen ausmacht. Die Teilchengrößenverteilung des Granulates ist bevorzugt 80 Vol.-% größer 8 µm und 80 Vol.-% kleiner 96 µm. Der Anteil an Poren kleiner 5 µm kann in einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung maximal 5%, bezogen auf das Gesamtporenvolumen, betragen.

[0016] Das erfindungsgemäß eingesetzte Granulat kann beispielsweise hergestellt werden, indem man pyrogen hergestelltes Siliciumdioxid, vorzugsweise mittels Flammenhydrolyse aus Siliciumtetrachlorid hergestelltes Siliciumdioxid, in Wasser dispergiert, sprühtrocknet und gegebenenfalls anschließend das erhaltene Granulate bei einer Temperatur von 150 bis 1.100°C während eines Zeitraumes von 1 bis 8 h tempert.

[0017] Die Dispersion in Wasser weist vorzugsweise eine Konzentration an Siliciumdioxid von 5 bis 25 Gew.-%, bevorzugt 5 bis etwa 19,9 Gew.-% auf. Die Sprühtrocknung kann bei einer Temperatur von 200 bis 600°C durchgeführt werden, dabei können Scheibenzerstäuber oder Düsenzerstäuber eingesetzt werden. Die Temperung der Granulate kann sowohl in ruhender Schüttung, wie zum Beispiel in Kammeröfen, als auch in bewegter Schüttung, wie zum Beispiel Drehrohtrockner, durchgeführt werden.

[0018] Das als Ausgangsverbindungen dienende pyrogene Siliciumdioxid wird hergestellt, indem in eine Knallgasflamme aus Wasserstoff und Luft eine flüchtige Siliciumverbindung eingedüst wird. In den meisten Fällen verwendet man Siliciumtetrachlorid. Diese Substanz hydrolysiert unter dem Einfluß des bei der Knallgasreaktion entstehenden Wassers zu Siliciumdioxid und Salzsäure. Das Siliciumdioxid tritt nach dem Verlassen der Flamme in eine sogenannte Koagulationszone ein, in der die Siliciumdioxid-Primärteilchen und -Primäraggregate agglomerieren. Das in diesem Stadium als eine Art Aerosol vorliegende Produkt wird in Zyklonen von den gasförmigen Begleitsubstanzen getrennt und anschließend mit feuchter Heißluft nachbehandelt. Durch dieses Verfahren lässt sich der Rest-Salzsäuregehalt unter 0,025% senken.

[0019] Die Granulate auf Basis von pyrogen hergestelltem Siliciumdioxid können auch silanisiert sein. Der Kohlenstoffgehalt des Granulats beträgt dann vorzugsweise 0,3 bis 15,0 Gew.-%. Zur Silanisierung können Halogensilane, Alkoxysilane, Silazane und/oder Siloxane eingesetzt werden.

[0020] Insbesondere können als Halogensilane die folgenden Stoffe eingesetzt werden:

Halogenorganosilane des Typs $X_3Si(C_nH_{2n+1})$

$X = Cl, Br$

$n = 1-20$

Halogenorganosilane des Typs $X_2(R')Si(C_nH_{2n+1})$

$X = Cl, Br$

$R' = \text{Alkyl}$

$n = 1-20$

Halogenorganosilane des Typs $X(R')_2Si(C_nH_{2n+1})$

$X = Cl, Br$

$R' = \text{Alkyl}$

$n = 1-20$

Halogenorganosilane des Typs $X_3Si(CH_2)_m-R'$

$X = Cl, Br$

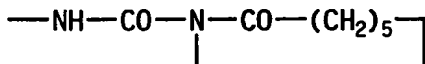
$m = 0, 1-20$

$R' = \text{Alkyl, Aryl (z. B. } -C_6H_5)$

$-C_4F_9, -OCF_2-CHF-CF_3, -C_6F_{13}, -O-CF_2-CHF_2$

$-NH_2, -N_3, -SCN, -CH=CH_2,$

$-OOC(CH_3)C=CH_2-OCH_2-CH(O)CH_2$



$-NH-COO-CH_3, -NH-COO-CH_2-CH_3, -NH-(CH_2)_3Si(OR)_3$

$-S_x-(CH_2)_3Si(OR)_3$

Halogenorganosilane des Typs $(R)_XSi(CH_2)_m-R'$

$X = Cl, Br$

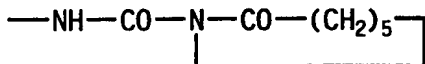
$R = \text{Alkyl}$

$m = 0, 1-20$

$R' = \text{Alkyl, Aryl (z. B. } -C_6H_5)$

$-C_4F_9, -OCF_2-CHF-CF_3, -C_6F_{13}, -O-CF_2-CHF_2-NH_2, -N_3, -SCN, -CH=CH_2,$

$-OOC(CH_3)C=CH_2-OCH_2-CH(O)CH_2$



$-NH-COO-CH_3, -NH-COO-CH_2-CH_3, -NH-(CH_2)_3Si(OR)_3$

$-S_x-(CH_2)_3Si(OR)_3$

Halogenorganosilane des Typs $(R)_2XS_i(CH_2)_m-R'$

$X = Cl, Br$

$R = \text{Alkyl}$

$m = 0, 1-20$

$R' = \text{Alkyl, Aryl (z. B. } -C_6H_5)$

 $\text{CO} \quad (\text{CH}_2)_5$
$$-\text{S}_x-(\text{CH}_2)_3\text{Si}(\text{OR})_3$$
Organosilane des Typs $(\text{RO})_3\text{Si}(\text{C}_n\text{H}_{2n+1})$

n = 1-20

R = Alkyl

n = 1-20

$$x + y = 3$$
 $y = 1, 2$

R = Alkyl

$$m = 0, 1-20$$
$$-\text{C}_4\text{F}_9, \text{OCF}_2\text{-CHF-CF}_3, -\text{C}_9\text{F}_{13}, -\text{O-CF}_2\text{-CHF}_2$$

-NH₂, -N₃, -SCN, -CH=CH₂,

$$-\text{OOC}(\text{CH}_3)\text{C}=\text{CH}_2-\text{OCH}_2-\text{CH}(\text{O})\text{CH}_2$$
$$\text{N} - \text{CO} - (\text{CH}_2)_5 -$$
$$-\text{S}_x-(\text{CH}_2)_3\text{Si}(\text{OR})_3$$

Organosilane des T

$$x + y = 2$$
 $x = 1, 2$
$$v = 1.2$$
$$R' = \text{Alk}$$
$$-\text{NH}_2, -\text{N}_3, -\text{SCN}, -\text{CH}=\text{CH}_2,$$
$$-\text{OOC}(\text{CH}_3)\text{C}=\text{CH}_2-\text{OCH}_2-\text{C}$$

111 22 11 22 1211

30 (CH₂)₃

[0022] Bevorzugt

setzen.

[0023] Insbesondere können als Silazane die folgenden Stoffe eingesetzt werden:

Silazane des Typs:

Structure des types:

И

R = Alkyl

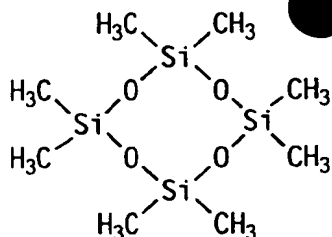
R' = Alkyl, Vinyl

60 sowie zum Beispiel Hexamethyldisilazan.

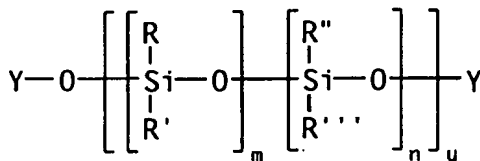
[0024] Insbesondere können als Siloxane die folgenden Stoffe eingesetzt werden:

Cyclische Polysiloxane des Typs D 3, D 4, D 5, z. B. Octamethylcyclotetrasiloxan = D 4

65



Polysiloxane bzw. Silikonöle des Typs:



R = Alkyl, Aryl, $(\text{CH}_2)_n\text{-NH}_2$, H

R' = Alkyl, Aryl, $(\text{CH}_2)_n\text{-NH}_2$, H

R'' = Alkyl, Aryl, $(\text{CH}_2)_n\text{-NH}_2$, H

R''' = Alkyl, Aryl, $(\text{CH}_2)_n\text{-NH}_2$, H

Y = CH_3 , H, $\text{C}_n\text{H}_{2n+1}$ mit $n = 1-20$

Y = $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{H}$

$\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{OCH}_3)$

$\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}_n\text{H}_{2n+1})$ mit $n = 1-20$

$m = 0, 1, 2, 3, \dots \infty$

$n = 0, 1, 2, 3, \dots \infty$

$u = 0, 1, 2, 3, \dots \infty$

[0025] Die Silanisierung kann man durchführen, indem man das Granulat mit dem Silanisierungsmittel, das gegebenenfalls in einem organischen Lösungsmittel, wie zum Beispiel Ethanol, gelöst sein kann, besprüht und das Gemisch anschließend bei einer Temperatur von 105 bis 400°C über einen Zeitraum von 1 bis 6 h thermisch behandelt.

[0026] Eine alternative Methode der Silanisierung der Granulate kann man durchführen, indem man das Granulat mit dem Silanisierungsmittel in Dampfform behandelt und das Gemisch anschließend bei einer Temperatur von 200 bis 800°C über einen Zeitraum von 0,5 bis 6 h thermisch behandelt. Die thermische Behandlung kann unter Schutzgas, wie zum Beispiel Stickstoff, erfolgen.

[0027] Die Silanisierung kann man in beheizbaren Mischern und Trocknern mit Sprüheinrichtungen kontinuierlich oder ansatzweise durchführen. Geeignete Vorrichtungen können zum Beispiel sein: Pflugscharmischer, Teller-, Wirbelschicht- oder Fließbettrockner.

[0028] Durch die Variation der Einsatzstoffe, der Bedingungen bei der Sprühung, der Temperatur und der Silanisierung kann man die physikalisch-chemischen Parameter der Granulate, wie die spezifische Oberfläche, die Korngrößenverteilung, das Porenvolumen, die Stampfdichte und die Silanolgruppen-Konzentration, Porenverteilung und pH-Wert innerhalb der angegebenen Grenzen verändern.

[0029] Die Granulate aus pyrogenem Siliciumdioxid können erfindungsgemäß in beliebigen festen, halbfesten oder flüssigen Arzneiformen, bevorzugt für orale und/oder topische Anwendungen, eingesetzt werden, z. B. in Suspensionen, Emulsionen, Aerosolen, Salben, Cremes, Gels, Pasten, Zäpfchen, Stiften, Pulvern, Pudern, Granulaten, Tabletten, Pastillen, Dragées, Filmtabletten, Hartgelatine kapseln, Weichgelatine kapseln, Extrudate, Mikrokapseln oder Mikrosphäulen. Besonders bevorzugt sind feste Arzneiformen wie z. B. Pulver, Puder, Granulate, Tabletten und Kapseln. Unter den Begriff "pharmazeutische Zusammensetzung" im Sinne der vorliegenden Erfindung fallen auch Vor- und Zwischenprodukte zur Herstellung von Granulaten, Tabletten, Kapseln, Suspensionen, Trockensäften und Trockentropfen. Solche Vor- und Zwischenprodukte können z. B. die Form eines Pulvers, Granulats oder Extrudats aufweisen.

[0030] Methoden zur Herstellung fester, halbfester und flüssiger Arzneiformen sind bekannt und werden in zahlreichen Veröffentlichungen und Lehrbüchern der pharmazeutischen Technologie beschrieben, vgl. zum Beispiel K. H. Bauer, K. H. Frömming, C. Führer, Lehrbuch der pharmazeutischen Technologie, 6. Auflage, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart 1999.

[0031] Die Siliciumdioxid-Granulate können in Kombination mit jedem beliebigen pharmazeutischen Wirkstoff verwendet werden. Beispielhaft genannt seien: α -Proteinase-Inhibitor, Abacavir, Abciximab, Acarbose, Acetylsalicylsäure, Acyclovir, Adenosin, Albuterol, Aldesleukin, Alendronat, Alfuzosin, Alosetron, Alprazolam, Alteplase, Ambroxol, Amifostin, Amiodaron, Amisulprid, Amlodipin, Amoxicillin, Amphetamin, Amphotericin, Ampicillin, Amprenavir, Anagrelid, Anastrozol, Ancrod, Anti-Hämophiliefaktor, Aprotinin, Atenolol, Atorvastatin, Atropin, Azelastin, Azithromycin, Azulen, Barnidipin, Beclomethason, Benazepril, Benserazid, Beraprost, Betamethason, Betaxolol, Bezafibrat, Bicalutamid, Bisabolol, Bisoprolol, Botulinus-Toxin, Brimonidin, Bromazepam, Bromocriptin, Budesonid, Bupivacain, Bupropion, Buspiron, Butorphanol, Cabergolin, Calcipotrien, Calcitonin, Calcitriol, Campher, Candesartan, Candesartan cilexetil, Captopril, Carbamazepin, Carbidopa, Carboplatin, Carvedilol, Cefaclor, Cefadroxil, Cefaxitin, Cefazolin, Cefdinir, Cefepim, Cefixim, Cefmetazol, Cefoperazon, Cefotiam, Cefoxopran, Cefpodoxim, Cefprozil, Ceftazidim, Ceftibuten, Ceftriaxon, Cefuroxim, Celecoxib, Celiprolol, Cephalixin, Cerivastatin, Cetirizin, Chloramphenicol, Cilastatin, Cilazapril, Cimetidin, Ciprofibrat, Ciprofloxacin, Cisaprid, Cisplatin, Citalopram, Clarithromycin, Clavulansäure, Clin-

damycin, Clomipramin, Clonazepam, Clonidin, Clopidogrel, Clotrimazol, Clozapin, Cyclophosphamid, Cyclosporin, Cyproteron, Dalteparin, Deferoxamin, Desogestrel, Dextroamphetamin, Diazepam, Diclofenac, Didanosin, Digitoxin, Digoxin, Dihydroergotamin, Diltiazem, Diphtherie-Protein, Diphtherie-Toxoid, Divalproex, Dobutamin, Docetaxel, Dolasetron, Donepezil, Domase- α , Dorzolamid, Doxazosin, Doxifluridin, Doxorubicin, Dydrogesteron, Ecbet, Efavirenz, Enalapril, Enoxaparin, Eperison, Epinastin, Epirubicin, Eptifibatid, Erythropoietin- α , Erythropoietin- β , Etanercept, Ethinylöstradiol, Etodolac, Etoposid, Faktor-VIII, Famciclovir, Famotidin, Faropenem, Felodipin, Fenofibrat, Fenoldopam, Fentanyl, Fexofenadin, Filgrastim, Finasterid, Flomoxef, Fluconazol, Fludarabin, Flunisolid, Flunitrazepam, Fluoxetin, Flutamid, Fluticason, Fluvastatin, Fluvoxamin, Follitropin- α , Follitropin- β , Formoterol, Fosinopril, Furosemid, Gabapentin, Gadodiamid, Ganciclovir, Gatifloxacin, Gemcitabin, Gestoden, Glatiramer, Glibenclamid, Glimepirid, Glipizid, Glyburid, Goserelin, Granisetron, Griseofulvin, Hepatitis-B-Antigen, Hyaluronasäure, Hycosin, Hydrochlorthiazid, Hydrocodon, Hydrocortison, Hydromorphon, Hydroxychloroquin, Hylin G-F 20, Ibuprofen, Ifosfamid, Imidapril, Imiglucerase, Imipenem, Immunoglobulin, Indinavir, Indomethacin, Infliximab, Insulin, Insulin, human, Insulin Lispro, Insulin aspart, Interferon- β , Interferon- α , Iod-125, Iodixanol, Iohexol, Iomeprol, Iopromid, Iopromid, Ioversol, Ioxoprolen, Ipratropium, Ipriflavon, Irbesartan, Irinotecan, Isosorbid, Isotretinoin, Isradipin, Itraconazol, Kaliumchlorazepat, Kaliumchlorid, Ketorolac, Ketotifen, Keuchhusten-Vakzin, Koagulationsfaktor-IX, Lamivudin, Lamotrigin, Lansoprazol, Latanoprost, Leflunomid, Lenograstim, Letrozol, Leuprolid, Levodopa, Levofloxacin, Levonorgestrel, Levothyroxin, Lidocain, Linezolid, Lisinopril, Lopamidol, Loracarbef, Loratadin, Lorazepam, Losartan, Lovastatin, Lysinacetylsalicylsäure, Manidipin, Mecobalamin, Medroxyprogesteron, Megestrol, Meloxicam, Menatetrenon, Meningokokken-Vakzin, Menotropin, Meropenem, Mesalamin, Metaxalon, Metformin, Methylphenidat, Methylprednisolon, Metoprolol, Midazolam, Milrinon, Minocyclin, Mirtazapin, Misoprostol, Mitoxantron, Moclobemid, Modafinil, Mometason, Montelukast, Morniflumet, Morphinum, Moxifloxacin, Mykophenolat, Nabumeton, Nadroparin, Naproxen, Naratriptan, Nefazodon, Nelfinavir, Nevirapin, Niacin, Nicardipin, Nicergolin, Nifedipin, Nilutamid, Nilvadipin, Nimodipin, Nitroglycerin, Nizatidin, Norethindron, Norfloxacin, Octreotid, Olanzapin, Omeprazol, Ondansetron, Orlistat, Oseltamivir, Östradiol, Östrogene, Oxaliplatin, Oxaprozin, Oxolinsäure, Oxybutynin, Paclitaxel, Palivizumab, Pamidronat, Pancrelipase, Panipenem, Pantoprazol, Paracetamol, Paroxetin, Pentoxifyllin, Pergolid, Phenytoin, Pioglitazon, Piperacillin, Piroxicam, Pramipexol, Pravastatin, Prazosin, Probuclol, Progesteron, Propafenon, Propofol, Propoxyphen, Prostaglandin, Quetiapin, Quinapril, Rabeprazol, Raloxifen, Ramipril, Ranitidin, Repaglinid, Reserpin, Ribavirin, Riluzol, Risperidon, Ritonavir, Rituximab, Rivastigmin, Rizatriptan, Rofecoxib, Ropinirol, Rosiglitazon, Salmeterol, Saquinavir, Sargramostim, Serrapeptase, Sertralin, Sevelamer, Sibutramin, Sildenafil, Simvastatin, Somatropin, Somatropin, Sotalol, Spironolacton, Stavudin, Sulbactam, Sulfaethidol, Sulfamethoxazol, Sulfasalazin, Sulpirid, Sumatriptan, Tacrolimus, Tamoxifen, Tamsulosin, Tazobactam, Teicoplanin, Temocapril, Temozolomid, Tenecteplase, Tenoxicam, Teprenon, Terazosin, Terbinafin, Terbutalin, Tetanus Toxoid, Tetrabenazin, Tetrabapam, Thymol, Tiagabin, Tibolon, Ticarcillin, Ticlopidin, Timolol, Tirofiban, Tizanidin, Tobramycin, Tocopheryl nicotinat, Tolterodin, Topiramat, Topotecan, Torasemid, Tramadol, Trandolapril, Trastuzumab, Triamcinolon, Triazolam, Trimebutin, Trimethoprim, Troglitazon, Tropisetron, Tulobuterol, Unoproston, Urofollitropin, Valacyclovir, Valproinsäure, Valsartan, Vancomycin, Venlafaxin, Verapamil, Verteporfin, Vigabatrin, Vinorelbin, Vinpocetin, Voglibose, Warfarin, Zafirlukast, Zaleplon, Zanamivir, Zidovudine, Zolmitriptan, Zolpidem, Zopiclon und deren Derivate. Unter pharmazeutischen Wirkstoffen sind jedoch auch andere Substanzen wie Vitamine, Provitamine, essentielle Fettsäuren, Extrakte pflanzlicher und tierischer Herkunft und Öle pflanzlicher und tierischer Herkunft zu verstehen.

[0032] Weitere Bestandteile der pharmazeutischen Zusammensetzungen können übliche Hilfsstoffe, wie etwa Antioxidantien, Bindemittel, Emulgatoren, Farbstoffe, Filmbildner, Füllstoffe, Geruchsstoffe, Geschmacksstoffe, Gelbbildner, Konservierungsmittel, Lösemittel, Öle, Pudergrundlagen, Salbengrundstoffe, Säuren und Salze für Rezeptur, Defekturen und Herstellung von pharmazeutischen Zusammensetzungen, Schmiermittel, Sprengmitteln Suppositoriengrundlagen, Suspensionsstabilisatoren, Süßungsmittel, Treibgase, Weichmachern und Zuckeraustauschstoffe sein.

[0033] Zu den pharmazeutischen Zusammensetzungen, in den die Siliciumdioxid-Granulate eingesetzt werden können, zählen auch pflanzliche Arzneizubereitungen und homöopathische Zubereitungen.

[0034] Bei den erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen kann es sich auch um sogenannte Retard- und Depotarzneiformen mit kontrollierter Wirkstofffreigabe handeln. Weiterhin können die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen auch Teil therapeutischer Systeme wie etwa therapeutischer Systeme für die lokale Anwendung und transdermalen therapeutischer Systeme sein.

[0035] In einer bevorzugten Ausführungsform dient das Siliciumdioxid-Granulat auf Basis pyrogener Kieselsäure als Träger für pharmazeutische Wirk- und/oder Hilfsstoffe. Die vorliegende Erfindung richtet sich daher auch auf ein Adsorbat aus dem zuvor beschriebenen Siliciumdioxid-Granulat und mindestens einem dieser Stoffe.

[0036] Der Ausdruck "Adsorbat", wie er hierin verwendet wird, umfasst nicht nur die Adsorption einer Substanz an der Oberfläche des Siliciumdioxids, sondern auch in den Poren, sowie die "Einlagerung" in den Zwischenkornvolumina. Auch kann "Adsorbat" bedeuten, dass Siliciumdioxid-Granulat oder Bruchstücke davon Feststoffpartikel oder Flüssigkeitströpfchen des Stoffes umhüllen. In letzterem Fall werden die Anziehungskräfte zwischen den Partikeln bzw. Tröpfchen herabgesetzt und beispielsweise das Fließverhalten verbessert bzw. Tröpfchen am Zusammenfließen gehindert.

[0037] Prinzipiell kann das Siliciumdioxid-Granulat als Träger für jeden beliebigen pharmazeutischen Wirk- oder Hilfsstoff fungieren; bevorzugt sind jedoch Adsorbate mit den zuvor genannten Wirk- und Hilfsstoffen bzw. deren Mischungen. Von den pharmazeutischen Hilfsstoffen werden bevorzugt Geruchs-, Geschmacks- oder Farbstoffe an das Siliciumdioxid-Granulat adsorbiert. Die Geruchs-, Geschmacks- oder Farbstoffe können sowohl natürlichen, d. h. pflanzlichen oder tierischen, als auch synthetischen, d. h. voll- und halbsynthetischen Ursprungs sein.

[0038] Beispiele für pflanzliche Geruchsstoffe sind etherische Öle und Resinoide. Von den tierischen Geruchsstoffen seien beispielhaft Moschus, Zibet, Castoreum und Ambra genannt. Zu den vollsynthetischen Geruchsstoffen zählen sowohl solche, die in der Natur ein geruchliches Vorbild haben, als auch reine Phantasiekompositionen. Unter halbsynthetischen Geruchsstoffen versteht man solche, die aus natürlichen Duftstoffen isoliert und dann chemisch umgewandelt werden.

[0039] Auch bei den Farbstoffen kann es sich um natürliche oder synthetische Farbstoffe handeln; es können organische oder anorganische Verbindungen sein.

[0040] Granulate aus pyrogener Kieselsäure eignen sich insbesondere als Träger für Stoffe:

deren Freisetzungsverhalten durch Aufbringen auf eine hochoberflächige Trägersubstanz verbessert wird, z. B. im Falle von schwer wasserlöslichen Stoffen;

deren Freisetzungsverhalten zu rasch ist, z. B. bei Retard-Formulierungen,

die flüssig oder pastös sind und daher z. B. schlecht dosier- und/oder handhabbar sind;

die sich schlecht verarbeiten lassen, beispielsweise infolge eines zu niedrigen Schmelzpunktes;

deren Fließverhalten für eine weitere Verarbeitung beispielsweise die Herstellung von Tabletten und Kapseln nicht ausreichend ist;

die leichtflüchtig sind;

die empfindlich gegenüber äußeren Bedingungen wie zum Beispiel Luftsauerstoff, Licht, Feuchtigkeit, Säuren (Magen-saft) oder Basen (Darm) sind.

[0041] Auf diese Weise können zahlreiche Wirkstoffe stabilisiert werden wie etwa Acetylsalicylsäure; Atropin; Azulen; Bisabolol; Campher; Chloramphenicol; Hydrocortison und dessen Derivate, wie z. B. Hydrocortison-17-valerat, Prostaglandine; Thymol; (Pro-)Vitamine und deren Derivate, wie z. B. Vitamin A und E; ungesättigte Fettsäuren, namentlich essentiellen Fettsäuren, wie z. B. gamma-Linolensäure, Ölsäure, Eicosapentensäure und Docosahexensäure; Extrakte tierischer und pflanzlicher Herkunft und Öle tierischer und pflanzlicher Herkunft, wie z. B. Fischöle, Nachtkerzenöl, Borretschöl, Johannisbeersamenöl und Lebertran.

[0042] Schwerlösliche Stoffe, deren Freisetzungsverhalten durch Aufbringen auf den Granulaten aus pyrogener Kieselsäure verbessert werden kann, sind beispielsweise Indomethacin, Sulfaethidol, Reserpin, Griseofulvin, Probucool und Oxolinisäure. Auch das Freisetzungsverhalten an sich gut löslicher Stoffe, wie zum Beispiel Hydrochlorthiazid, Chloramphenicol und Acetylsalicylsäure kann auf diese Weise weiter verbessert werden.

[0043] Ein Beispiel für schwierig oder mit konventionellen Methoden nicht zu verarbeitende Wirkstoffe ist Ibuprofen, vor allem S-Ibuprofen, das einen Schmelzpunkt von nur 52°C aufweist. Aufgrund des niedrigen Schmelzpunktes sind Granulationsverfahren außer als erfindungsgemäßes Adsorbat kaum möglich. Auch Stoffe, die beispielsweise während des Tablettierens sintern, bilden im Sinne dieser Erfindung bevorzugte Adsorbate mit dem Siliciumdioxid-Granulat.

[0044] Das Mengenverhältnis von Substanz zu Siliciumdioxid-Granulat im Adsorbat kann abhängig von den Eigenschaften der Substanz und den Anforderungen an das Endprodukt beliebig gewählt werden. Bevorzugt werden jedoch 0,001 bis 200 g Substanz pro 100 g Siliciumdioxid-Granulat eingesetzt, besonders bevorzugt 10 bis 150 g.

[0045] Um die gewünschten Wirk- und/oder Hilfsstoffe auf dem Siliciumdioxid-Granulat aufzubringen bzw. zu adsorbieren, gibt es verschiedene Verfahrensweisen. Ein beispielhaftes Verfahren zur Herstellung des erfindungsgemäßen Adsorbats umfasst:

(a) Schmelzen der zu adsorbierenden Substanz(en), ausgewählt aus pharmazeutischen Wirk- und Hilfsstoffen, oder Verteilen, d. h. Lösen, Suspendieren oder Emulgieren, derselben in einem Lösemittel;

(b) Mischen des Granulats auf Basis von pyrogen hergestelltem Siliciumdioxid mit der Mischung aus Schritt (a); und

(c) gegebenenfalls Entfernen des Lösemittels.

[0046] Mit "Lösemittel" sind auch Gemische mehrerer verschiedener Lösemittel umfasst. Es versteht sich weiterhin, dass bereits bei Raumtemperatur flüssige Substanzen ohne vorausgehende Aufarbeitung dem Vermischen in Schritt (b) unterworfen werden können, da hier der "Aufschmelzvorgang" bereits stattgefunden hat. Der Mischschritt (b) kann erfolgen, indem entweder die Mischung aus Schritt (a) zu dem Siliciumdioxid-Granulat gegeben wird, z. B. durch Aufsprühen, oder umgekehrt verfahren wird. In beiden Fällen kann die Zugabe in einer Menge oder portionsweise erfolgen. Die Zeitdauer des Mischens in Schritt (b) hängt dabei vor allem vom Adsorptionsverhalten des zu adsorbierenden Stoffes auf der Kieselsäureoberfläche ab. Falls ein Lösemittel vorhanden ist, werden Schritt (a) und (b) bei einer Temperatur durchgeführt, die zwischen dem Gefrier- und Siedepunkt des Lösemittels liegt. Das gegebenenfalls überschüssige Lösemittel wird in Schritt (c) vorzugsweise bei erhöhter Temperatur und/oder reduziertem Druck entfernt.

[0047] Die Entfernung des Lösungsmittels in Schritt (c) kann auch durch Sprüh- oder Wirbelschichttrocknung erfolgen, wobei gleichzeitig eine Formgebung erfolgt. Entsprechend kann bei einer Granulat-haltigen Schmelze das Formgebungsverfahren eine Extrusion sein.

[0048] Granulate aus pyrogenen Kieselsäuren können jedoch auch zur Herstellung pharmazeutischer Zubereitungen eingesetzt werden, ohne dass sie gleichzeitig als Träger und/oder Adsorbent wirken. In diesem Falle können sie insbesondere die üblichen pyrogenen Kieselsäuren, die in der Pharmazie seit vielen Jahren etabliert sind, ergänzen oder ersetzen. So können Granulate aus pyrogenen Kieselsäuren vor allem die Herstellung und Eigenschaften fester Arzneiformen verbessern. Auch bei der Herstellung von Extrudaten können sie vorteilhaft eingesetzt werden und beispielsweise andere etablierte Hilfsstoffe wie Cellulose oder Polymere ersetzen.

[0049] Die Vorteile der Granulate auf Basis von pyrogen hergestelltem Siliciumdioxid gegenüber den bekannten nicht-granulierten pyrogenen Kieselsäuren liegen vor allem in der höheren Schütt- und Stampfdichte, der besseren Fließfähigkeit, einer schmalen Korngrößenverteilung und der staubfreien Verarbeitung. Weiterhin können daraus hergestellte Tabletten eine höhere mechanischen Stabilität und ein besseres Zerfallsverhalten aufweisen.

[0050] Die Erfindung soll nun anhand von Beispielen näher erläutert werden.

Herstellung der Granulate auf Basis von pyrogen hergestelltem Siliciumdioxid

5 [0051] Als Ausgangsverbindungen werden die pyrogen hergestellten Siliciumdioxide AEROSIL 90 und AEROSIL 300, beide kommerziell bei Degussa AG erhältlich, verwendet.

[0052] Das pyrogen hergestellte Siliciumdioxid wird in vollentsalztem Wasser dispergiert. Dabei wird ein Dispergieraggregat verwendet, das nach dem Rotor/Stator-Prinzip arbeitet. Die entstehenden Suspensionen werden sprühtrocknet. Die Abscheidung des Fertigproduktes erfolgt über Filter oder Zyklon. Die Temperung der Sprühgranulate erfolgt in

10 Muffelöfen.

[0053] Die Herstellungsparameter sind in Tabelle 1 angegeben.

Tabelle 1

| | | | |
|----|------------------------------------|--------------|-------------|
| 15 | Bezugsbeispiel | A | B |
| | Ausgangs-SiO ₂ | AEROSIL 90 | AEROSIL 300 |
| 20 | Daten zur Sprühtrocknung | | |
| | Menge H ₂ O (kg) | 100 | 100 |
| 25 | Menge SiO ₂ (kg) | 1,5 | 10 |
| | Zerstäubung mit | Einstoffdüse | Scheibe |
| | Betriebstemperatur (°C) | 358 | 380 |
| 30 | Ablufttemperatur (°C) | 105 | 105 |
| | Abscheidung | Filter | Filter |
| 35 | Physikalisch-chemische Daten | | |
| | BET-Oberfläche (m ² /g) | 87 | 279 |
| 40 | Korngröße d ⁵⁰ (µm) | 25 | 27,9 |
| | Stampfvolumen (g/l) | 258 | 28,9 |
| | pH-Wert | 4,7 | 4,6 |
| 45 | Kohlenstoffgehalt % | . | . |

Beispiele 1a und 1b

50

Vitamin-E-Acetat-haltige SiO₂-Granulate

55 [0054] In einem hohen 600-ml-Becherglas wurden jeweils 50,0 g der in den Bezugsbeispielen A bzw. B hergestellten Granulate aus AEROSIL 90 (Beispiel 1a) bzw. aus AEROSIL 300 (Beispiel 1b) vorgelegt und portionsweise 50,0 g Vitamin-E-Acetat (Fa. BASF) mit einem Spatel eingerührt. Beide Granulate saugten die ölige Flüssigkeit rasch auf, staubten nicht und luden sich nicht elektrostatisch auf. Die gesamte Menge des Vitamin-E-Acetats konnte innerhalb von zehn Minuten verarbeitet werden. Die trockenen Mischungen wurden anschließend durch ein Sieb mit Maschenweite 0,75 mm gesiebt und über Nacht stehen gelassen.

60 [0055] Fließnote und Schüttkegelhöhe wurden wie in der Schriftenreihe Pigmente Nr. 31 "AEROSIL zur Verbesserung des Fließverhaltens pulverförmiger Substanzen" der Degussa AG beschrieben bestimmt, Schütt- und Stampfgewicht gemäß der DIN-Norm 66131. Die Daten sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Vergleichsbeispiele 1a*-c*

65

Vitamin-E-Acetat auf nicht-granuliertem pyrogenem SiO₂ (AEROSIL 90, 200 und 300 Fa. Degussa AG)

[0056] In einem hohen 600-ml-Becherglas wurden 50,0 g AEROSIL 90 (Vergleichsbeispiel 1a*), AEROSIL 300 (Vergleichsbeispiel 1b*) bzw. AEROSIL 200 (Vergleichsbeispiel 1c*) vorgelegt und portionsweise 50,0 g Vitamin-E-Acetat

(Fa. BASF) mit einem Spatel gerührt. Die pyrogenen Siliciumdioxide saugten die Substanz nur sehr langsam auf, staubten sehr stark und ließen sich elektrostatisch auf. Um die gesamte Menge des Vitamin-E-Acetats einzuarbeiten, wurden ca. zwei Stunden benötigt. Wie in Beispiel 1 wurden die trockenen Mischungen anschließend gesiebt und über Nacht stehen lassen.

[0057] Fließnote, Schüttkegelhöhe, Schütt- und Stampfdichte wurden wie in Beispiel 1 bestimmt und sind ebenfalls in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2

| | Beispiele | | Vergleichsbeispiele | | |
|-------------------------------|---------------------|----------------------|---------------------|-------------|-------------|
| | 1a | 1b | 1a* | 1b* | 1c* |
| eingesetztes SiO ₂ | AEROSIL 90-Granulat | AEROSIL 300-Granulat | AEROSIL 90 | AEROSIL 300 | AEROSIL 200 |
| Fließnote | 1 | 1 | 5-6 | 5 | 4-5 |
| Schüttkegelhöhe (cm) | 1,35 | 1,20 | 3,00 | 2,90 | 4,50 |
| Schüttgewicht (g/l) | 431 | 454 | 227 | 158 | 160 |
| Stampfgewicht (g/l) | 500 | 568 | 290 | 215 | 222 |

[0058] Fließnote und Schüttkegelhöhe der Adsorbate an SiO₂-Granulaten (Beispiele 1a und 1b) zeigten ein sehr gutes Fließverhalten beider Produkte. Alle drei Adsorbate der Vergleichsbeispiele zeigten eine schlechte Fließfähigkeit. Außerdem waren Schütt- und Stampfdichten gering und für viele Anwendungen nicht ausreichend.

Beispiele 2a und 2b

Vitamin-E-Acetat-haltige Hartgelatine kapseln (SiO₂-Granulat)

[0059] Mit den Vitamin-E-Acetat-Adsorbaten aus Beispiel 1 wurden mittels eines Kapselfüllgeräts (Typ Simplex, Raebiger) Hartgelatine-Kapseln der Größe 1 (Scherer, Leergewicht 71–78 mg) gefüllt. Die mittleren Kapselgewichte (Mittelwert von 20 zufällig ausgewählten Kapseln) sind zusammen mit den Standardabweichungen des Gewichts in Tabelle 3 zusammengefasst.

Vergleichsbeispiele 2a*–c*

Vitamin-E-Acetat-haltige Hartgelatine kapseln (nicht-granuliertes SiO₂)

[0060] Mit den Vitamin-E-Acetat-Adsorbaten aus Vergleichsbeispiel 1* wurden wie in Beispiel 2 Hartgelatine-Kapseln gefüllt. Die Ergebnisse sind ebenfalls in Tabelle 3 dargestellt.

Tabelle 3

| | Beispiele | | Vergleichsbeispiele | | |
|---------------------------------|---------------------|----------------------|---------------------|-------------|-------------|
| | 2a | 2b | 2a* | 2b* | 2c* |
| eingesetztes SiO ₂ | AEROSIL 90-Granulat | AEROSIL 300-Granulat | AEROSIL 90 | AEROSIL 300 | AEROSIL 200 |
| Kapselgewicht (mg) | 271 | 284 | 165 | 110 | 139 |
| Relative Standardabweichung (%) | 0,9 | 1,2 | 7,9 | 4,2 | 8,1 |

[0061] Die in Beispiel 2 hergestellten Kapseln hatten ein wesentlich höheres Gewicht als die aus Vergleichsbeispiel 2*, enthielten also mehr Wirkstoff. Auch waren in Beispiel 2 die relativen Standardabweichungen des Kapselgewichts wesentlich geringer als in Vergleichsbeispiel 2*. Die Einheitlichkeit des Kapselgewichts ist eine wichtige, von allen Arzneibüchern geforderte Größe.

Beispiel 3

Acetylsalicylsäure-haltiges SiO₂-Granulat und daraus hergestellte Hartgelatine-kapseln

[0062] Zu einer Lösung von 60 g Acetylsalicylsäure (Fa. Caelo) in 500 ml Aceton wurden 30 g des in den Bezugsbeispiel B hergestellten Granulats aus AEROSIL 300 gegeben und die resultierende Mischung zwei Stunden bei Raumtemperatur mit einem Magnetrührer gerührt. Anschließend wurde das Aceton im Rotationsverdampfer bei einer Wasserbadtemperatur von 40°C vollständig abdestilliert, der resultierende Feststoff zwei Stunden im Trockenschrank bei 45°C getrocknet und anschließend über Nacht im Exsikkator stehen gelassen. Vor der Charakterisierung und Weiterverarbeitung wurde das Produkt über einen 0,75 mm-Sieb gesiebt. Gemäß Beispiel 2 wurden mit dem Produkt Hartgelatine-kapseln gefüllt. Die analytischen Daten sind in Tabelle 4 zusammengefasst.

Vergleichsbeispiel 3*

Acetylsalicylsäure auf nicht-granuliertem pyrogenem SiO₂

[0063] Vergleichsbeispiel 3 wurde analog zu Beispiel 3 durchgeführt. Anstatt eines AEROSIL-300-Granulats wurde AEROSIL 300 verwendet. Die analytischen Daten sind ebenfalls in Tabelle 4 wiedergegeben.

Tabelle 4

| | Beispiel 3 | Vergleichsbeispiel 3* |
|---|----------------------|-----------------------|
| eingesetztes SiO ₂ | AEROSIL-300-Granulat | AEROSIL 300 |
| Schüttkegelhöhe (cm) | 1,6 | 1,7 |
| Schüttgewicht (g/l) | 347 | 323 |
| Stampfgewicht (g/l) | 454 | 410 |
| Mittleres Kapselgewicht (mg) | 232 | 224 |
| Standardabweichung des Kapselgewichts (%) | 1,65 | 2,6 |

[0064] Das mit dem AEROSIL 300-Granulat hergestellte Acetylsalicylsäure-Adsorbat (Beispiel 3) weist eine bessere Fließfähigkeit sowie ein höheres Schütt- und Stampfgewicht auf als das mit AEROSIL 300 hergestellte Produkt (Vergleichsbeispiel 3*). Entsprechend ist auch das mittlere Kapselgewicht in Beispiel 3 höher als in Vergleichsbeispiel 3*.

Beispiel 4

Acetylsalicylsäure-Tabletten (SiO₂-Granulat)

[0065] Das Produkt aus Beispiel 3 wurde zur Herstellung von Tabletten gemäß der Rezeptur in Tabelle 5 verwendet.

Tabelle 5

| Einsatzstoff | Handelsname, Hersteller | Menge pro 600-mg-Tablette (mg) | Gehalt (Gew.-%) |
|------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|-----------------|
| Acetylsalicylsäure-Adsorbat | aus Beispiel 3 | 500,00 | 83,33 |
| Pulvercellulose | ELCEMA P 100 (Fa. Rettenmaier) | 62,2 | 10,4 |
| Maisstärke | Cornstarch (Fa. Caelo) | 30,00 | 5,00 |
| Stearinsäure | Stearic acid (Fa. Merck) | 6,00 | 1,00 |
| Hochdisperses Siliciumdioxid | Aerosil 200 (Fa. Degussa AG) | 1,8 | 0,3 |

[0066] Für einen 200-g-Ansatz wurden die pulverförmigen Einsatzstoffe in der angegebenen Reihenfolge auf 0,01 g genau einwogen und in einer verschlossenen 1000-ml-Weithalsglasflasche von Hand gemischt. Die Mischung wurde durch ein Sieb mit der Maschenweite 0,75 mm gesiebt, erneut in die bereits verwendete Glasflasche gefüllt und mit einem Turbulamischer (Fa. Bachofen) fünf Minuten bei mittlerer Geschwindigkeit (Stufe 3) homogenisiert. Die resultierende Pulvermischung wurde analog zu Beispiel 1 charakterisiert.

[0067] Anschließend wurde sie mit einer Exzenterpresse (EKO, Fa. Korsch, Stempelgröße 11 mm, Flachstempel mit Facette) zu Tabletten verpresst. Matrizenfüllung und Oberstempeldruck der Presse wurden dabei so eingestellt, dass Tabletten mit einem Gewicht von ca. 600 mg und einer Bruchhärte von ca. 100 N entstanden.

[0068] Die Tabletten wurden folgendermaßen charakterisiert:

Abrieb/Friabilität: Mittels eines Abriebtesters (Fa. Erweka, Typ TA 3) wurde der Roll- und Fallverschleiß von 10 Tabletten nach 125 Umdrehungen ermittelt. Bestimmt wurde die Gewichts Differenz der Tabletten vor und nach dem Versuch. Zerfall: Die Zerfallszeit von 6 Tabletten in 37°C warmen Wasser wurden mittels eines Zerfallstesters (Fa. Erweka, Typ ZT 31, sich auf und ab bewegendes Körbchen) bestimmt.

Die Tablettenhärte wurde mittels eines halbautomatischen Härte testers (Fa. Erweka, TBH 30 MD) an jeweils 10 Tabletten bestimmt.

Mittleres Tablettengewicht und Standardabweichung wurden mit jeweils 20 Tabletten mittels einer Analysenwaage bestimmt.

[0069] Die analytischen Daten sind in Tabelle 6 dargestellt.

Vergleichsbeispiel 4*

Acetylsäure-Tabletten (nicht-granuliertes SiO₂)

[0070] Acetylsalicylsäure-Tabletten wurden ausgehend von dem Produkt aus Vergleichsbeispiel 3* analog zu Beispiel 4 mit der gleichen Maschineneinstellung hergestellt und charakterisiert. Die analytischen Daten sind in Tabelle 6 angegeben.

Tabelle 6

| | Beispiel 4 | Vergleichsbeispiel 4* |
|--|----------------------|-----------------------|
| eingesetztes SiO ₂ | AEROSIL-300-Granulat | AEROSIL 300 |
| Schüttkegel (cm) | 1,8 | 1,9 |
| Schüttgewicht (g/l) | 390 | 367 |
| Abrieb (%) | 1,0 | 1,3 |
| Zerfall (min) | <1 | 11 |
| Härte (N) | 105 | 90 |
| Mittleres Tablettengewicht (mg) | 604 | 532 |
| Standardabweichung des Tablettengewichts (%) | 0,5 | 0,8 |

[0071] Die Pulvermischung in Beispiel 4 war verglichen mit der in Vergleichsbeispiel 4* besser fließfähig und hatte ein höheres Schüttgewicht. Die Tabletten aus Beispiel 4 waren mechanisch stabiler als die aus Vergleichsbeispiel 4*, zerfielen rascher und hatte ein höheres Tablettengewicht sowie eine geringere Standardabweichung des Gewichts.

Beispiel 5

Paracetamol-Tabletten (SiO₂-Granulat)

[0072] Ausgehend von der Rezeptur in Tabelle 7 wurden Paracetamol-Tabletten mit einem Granulat von AEROSIL 300 aus Bezugsbeispiel B analog zu Beispiel 4 hergestellt. Die analytischen Daten gibt Tabelle 8 wieder.

Tabelle 7

| Einsatzstoff | Einwaage (g) | Konzentration (Gew.-%) |
|---|--------------|------------------------|
| Paracetamol | 166,60 | 83,3 |
| Mikrokristalline Cellulose (Unitab 101 F) | 25,60 | 12,8 |
| Maisstärke | 6,00 | 3,0 |
| Magnesiumstearat | 0,20 | 0,1 |
| AEROSIL-300-Granulat | 1,60 | 0,8 |

Vergleichsbeispiel 5*

Paracetamol-Tabletten (nicht-granuliertes SiO₂)

[0073] Paracetamol-Tabletten wurden mit nicht-granuliertem AEROSIL 300 analog zu Beispiel 5 hergestellt. Die analytischen Daten gibt ebenfalls Tabelle 8 wieder.

Tabelle 8

| | Beispiel 5 | Vergleichsbeispiel 5* |
|---|------------|-----------------------|
| Schüttkegelhöhe des eingesetzten Ausgangspulvers (cm) | 1,9 | 1,7 |
| Tabletten-Abrieb (%) | 2,8 | 2,6 |
| Tabletten-Zerfall (s) | 10 | < 10 |
| Tabletten-Härte (N) | 63,6 | 65,6 |
| Tabletten-Gewicht (mg) | 600,5 | 614,3 |

[0074] Bei Verwendung von AEROSIL-300-Granulat (Beispiel 5) anstatt nicht-granuliertem AEROSIL 300 (Vergleichsbeispiel 5*) erhielt man Tabletten mit einer höheren mechanischen Stabilität, einem rascheren Zerfall und einem höheren Tablettengewicht. Außerdem war die zur Tablettierung verwendete Pulvermischung besser fließfähig (geringere Schüttkegelhöhe).

Patentansprüche

1. Verwendung eines Granulats auf Basis von pyrogen hergestelltem Siliciumdioxid in einer pharmazeutischen Zusammensetzung.
2. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das Granulat einen mittleren Korndurchmesser von 10 bis 120 µm und eine BET-Oberfläche von 40 bis 400 m²/g (Bestimmung nach DIN 66 131 mit Stickstoff) aufweist.
3. Verwendung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass die pharmazeutische Zusammensetzung in Form einer Suspension, einer Emulsion, eines Aerosols, einer Salbe, einer Creme, eines Gels, einer Paste, eines Zäpfchens, eines Stifts, eines Pulvers, eines Puders, eines Granulats, einer Tablette, einer Pastille, eines Dragées, einer Filmtablette, einer Hartgelatine kapsel, einer Weichgelatine kapsel, eines Exdrudats, einer Mikrokapsel oder einer Mikrosphäre vorliegt.
4. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass das Granulat als Träger für pharmazeutische Wirk- und/oder Hilfsstoffe wirkt.
5. Pharmazeutische Zusammensetzung, enthaltend ein Granulat auf Basis von pyrogen hergestelltem Siliciumdioxid und mindestens einen pharmazeutischen Wirkstoff.
6. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass das Granulat einen mittleren Korndurchmesser von 10 bis 120 µm und eine BET-Oberfläche von 40 bis 400 m²/g (Bestimmung nach DIN 66 131 mit Stickstoff) aufweist.
7. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 5 oder 6, dadurch gekennzeichnet, dass weiterhin mindestens ein pharmazeutischer Hilfsstoff enthalten ist.
8. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 5 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass der pharmazeutische Wirkstoff ausgewählt ist aus:
 α-Proteinase-Inhibitor, Abacavir, Abciximab, Acarbose, Acetylsalicylsäure, Acyclovir, Adenosin, Albuterol, Al-desleukin, Alendronat, Alfuzosin, Alossetron, Alprazolam, Alteplase, Ambroxol, Amifostin, Amiodaron, Amisulprid, Amlodipin, Amoxicillin, Amphetamin, Amphoterizin, Ampicillin, Amprenavir, Anagrelid, Anastrozol, Ancrod, Anti-Hämophiliefaktor, Aprotinin, Atenolol, Atorvastatin, Atropin, Azelastin, Azithromycin, Azulen, Barnidipin, Beclomethason, Benazepril, Benserazid, Beraprost, Betamethason, Betaxolol, Bezafibrat, Bicalutamid, Bisabolol, Bisoprolol, Botulinus-Toxin, Brimonidin, Bromazepam, Bromocriptin, Budesonid, Bupivacain, Bupropion, Buspiron, Butorphanol, Cabergolin, Calcipotrien, Calcitonin, Calcitriol, Campher, Candesartan, Candesartan cilexetil, Captopril, Carbamazepin, Carbidopa, Carboplatin, Carvedilol, Cefaclor, Cefadroxil, Cefaxitin, Cefazolin, Cefdinir, Cefepim, Cefixim, Cefmetazol, Cefoperazon, Cefotiam, Cefoxopran, Cefpodoxim, Cefprozil, Ceftazidim, Ceftibuten, Ceftriaxon, Cefuroxim, Celecoxib, Celiprolol, Cephalixin, Cerivastatin, Cetirizin, Chloramphenicol, Cilastatin, Cilazapril, Cimetidin, Ciprofibrat, Ciprofloxacin, Cisaprid, Cisplatin, Citalopram, Clarithromycin, Clavulansäure, Clindamycin, Clomipramin, Clonazepam, Clonidin, Clopidogrel, Clotrimazol, Clozapin, Cromolyn, Cyclophosphamid, Cyclosporin, Cyproteron, Dalteparin, Deferoxamin, Desogestrel, Dextroamphetamin, Diazepam, Diclofenac, Didanosin, Digoxin, Dihydroergotamin, Diltiazem, Diphtherie-Protein, Diphtherie-Toxoid, Divalproex, Dobutamin, Docetaxel, Dolasetron, Donepezil, Dornase-α, Dorzolamid, Doxazosin, Doxiflu-
 ridin, Doxorubicin, Dydrogesteron, Ecabet, Efavirenz, Enalapril, Enoxaparin, Eperison, Epinastin, Epirubicin, Epi-
 tifibatid, Erythropoietin-α, Erythropoietin-β, Etanercept, Ethinylöstradiol, Etodolac, Etoposid, Faktor-VIII, Famci-
 clovir, Famotidin, Faropenem, Felodipin, Fenofibrat, Fenoldopam, Fentanyl, Fexofenadin, Filgrastim, Finasterid, Flomoxef, Fluconazol, Fludarabin, Flunisolid, Flunitrazepam, Fluoxetin, Flutamid, Fluticason, Fluvastatin, Fluvo-
 xamin, Follitropin-α, Follitropin-β, Formoterol, Fosinopril, Furosemid, Gabapentin, Gadodiamid, Ganciclovir, Ga-

tifloxacin, Gemcitabin, Glatiramer, Glibenclamid, Glimepirid, Glipizid, Goserelin, Granisetron, Griseofulvin, Hepatitis-B-Antigen, Hyaluronsäure, Hycosin, Hydrochlorthiazid, Hydrocodon, Hydrocortison, Hydromorphon, Hydroxychloroquin, Hylan G-F 20, Ibuprofen, Ifosfamid, Imidapril, Imiglucerase, Imipenem, Immunoglobulin, Indinavir, Indomethacin, Infliximab, Insulin, Insulin, human, Insulin Lispro, Insulin aspart, Interferon- β , Interferon- α , Iod-125, Iodixanol, Iohexol, Iomeprol, Iopromid, Ioversol, Ioxoprolen, Ipratropium, Ipriflavin, Irbesartan, Irinotecan, Isosorbid, Isotretinoin, Isradipin, Itraconazol, Kaliumchlorazepat, Kaliumchlorid, Ketorolac, Ketotifen, Keuchhusten-Vakzin, Koagulationsfaktor-IX, Lamivudin, Lamotrigin, Lansoprazol, Latanoprost, Leflunomid, Lenograstim, Letrozol, Leuprolid, Levodopa, Levofloxacin, Levonorgestrel, Levothyroxin, Lidocain, Linezolid, Lisinopril, Lopamidol, Loracarbef, Loratadin, Lorazepam, Losartan, Lovastatin, Lysinecetylsalicylsäure, Manidipin, Mecobalamin, Medroxyprogesteron, Megestrol, Meloxicam, Menatrenon, Meninogokoken-Vakzin, Menotropin, Meropenem, Mesalamin, Metaxalon, Metformin, Methylphenidat, Methylprednisolon, Metoprolol, Midazolam, Milrinon, Minocyclin, Mirtazapin, Misoprostol, Mitoxantron, Moclobemid, Modafinil, Mometason, Montelukast, Morniflumat, Morphinum, Moxifloxacin, Mykophenolat, Nabumeton, Nadroparin, Naproxen, Naratriptan, Nefazodon, Nelfinavir, Nevirapin, Niacin, Nicardipin, Nicergolin, Nifedipin, Nilutamid, Nilvadipin, Nimodipin, Nitroglycerin, Nizatidin, Norethindron, Norfloxacin, Octreotid, Olanzapin, Omeprazol, Ondansetron, Orlistat, Oseltamivir, Östradiol, Östrogene, Oxaliplatin, Oxaprozin, Oxolinsäure, Oxybutynin, Paclitaxel, Palivizumab, Pamidronat, Pancrelipase, Panipenem, Pantoprazol, Pantoprazol, Paracetamol, Paroxetin, Pentoxifyllin, Pergolid, Phenytoin, Pioglitazon, Piperacillin, Piroxicam, Pramipexol, Pravastatin, Prazosin, Probuco, Progesteron, Propafenon, Propofol, Propoxyphen, Prostaglandin, Quetiapin, Quinapril, Rabeprazol, Raloxifen, Ramipril, Ranitidin, Repaglinid, Reserpin, Ribavirin, Riluzol, Risperidon, Ritonavir, Rituximab, Rivastigmin, Rizatriptan, Rofecoxib, Ropinirol, Rosiglitazon, Salmeterol, Saquinavir, Sargramostim, Serrapeptase, Sertraline, Sevelamer, Sibutramin, Sildenafil, Simvastatin, Somatropin, Somatropin, Sotalol, Spironolacton, Stavudin, Sulbactam, Sulfaethidol, Sulfamethoxazol, Sulfasalazin, Sulpirid, Sumatriptan, Tacrolimus, Tamoxifen, Tamsulosin, Tazobactam, Teicoplanin, Temocapril, Temozolomid, Tenecteplase, Tenoxicam, Teprenon, Terazosin, Terbinafin, Terbutalin, Tetanus Toxoid, Tetrabenazin, Tetrazepam, Thymol, Tiagabin, Tibolon, Ticarcillin, Ticlopidin, Timolol, Tirofiban, Tizanidin, Tobramycin, Tocopherylnicotinat, Tolterodin, Topiramid, Topotecan, Torasemid, Tramadol, Trandolapril, Trastuzumab, Triamcinolon, Triazolam, Trimebutin, Trimethoprim, Troglitazon, Tropisetron, Tulobuterol, Unoproston, Urofollitropin, Valacyclovir, Valproinsäure, Valsartan, Vancomycin, Venlafaxin, Verapamil, Verteporfin, Vigabatrin, Vinorelbin, Vinpocetin, Voglibose, Warfarin, Zafirlukast, Zaleplon, Zanamivir, Zidovudin, Zolmitriptan, Zolpidem, Zopiclon und deren Derivaten.

9. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 7 oder 8, dadurch gekennzeichnet, dass der pharmazeutische Hilfsstoff ausgewählt ist aus:

Antioxidantien, Bindemitteln, Emulgatoren, Farbstoffen, Filmbildnern, Füllstoffen, Gelbbildnern, Geruchsstoffen, Geschmackstoffen, Konservierungsmitteln, Lösemitteln, Ölen, Pudergrundlagen, Salbengrundstoffen, Säuren und Salzen für Rezeptur, Defektur und Herstellung von pharmazeutischen Zusammensetzungen, Schmiermitteln, Sprengmitteln, Suppositoriengrundlagen, Suspensionsstabilisatoren, Süßungsmitteln, Treibgasen, Weichmachern und Zuckeraustauschstoffen.

10. Adsorbat aus einem Granulat auf Basis von pyrogen hergestelltem Siliciumdioxid und mindestens einer weiteren Substanz, ausgewählt aus pharmazeutischen Wirk- und Hilfsstoffen.

11. Adsorbat nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, dass das Granulat einen mittlerer Korndurchmesser von 10 bis 120 μm und eine BET-Oberfläche von 40 bis 400 m^2/g (Bestimmung nach DIN 66 131 mit Stickstoff) aufweist.

12. Adsorbat nach Anspruch 10 oder 11, dadurch gekennzeichnet, dass der pharmazeutische Wirkstoff aus den in Anspruch 8 genannten Wirkstoffen ausgewählt ist.

13. Adsorbat nach einem der Ansprüche 10 bis 12, dadurch gekennzeichnet, dass der pharmazeutische Hilfsstoff aus den in Anspruch 9 genannten Hilfsstoffen ausgewählt ist.

14. Verfahren zur Herstellung eines Adsorbat nach einem der Ansprüche 10 bis 13, umfassend:

- Schmelzen der zu adsorbierenden Substanz(en), ausgewählt aus pharmazeutischen Wirk- und Hilfsstoffen, oder Verteilen derselben in einem Lösemittel;
- Mischen des Granulats auf Basis von pyrogen hergestelltem Siliciumdioxid mit der Mischung aus Schritt (a); und
- gegebenenfalls Entfernen des Lösemittels.